

# Complicações Hemorrágicas e/ou Tromboembólicas em Doentes sob Anticoagulação Oral, Regularmente Seguidos em Consulta Diferenciada [68]

NUNO PELICANO, LUÍSA MOURA BRANCO, ANABELA PINTO, ANA SÁ, ANA TERESA TIMÓTEO, JOANA FELICIANO, ANTÓNIO FIARRESGA, ANA F. AGAPITO, M. CONCEIÇÃO PALMA, JORGE QUININHA

Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Marta, Lisboa  
Serviço de Medicina Interna, Hospital de Sto. António dos Capuchos, Lisboa  
Serviço de Medicina Interna, Hospital de Santa Maria, Lisboa  
Serviço de Análises Clínicas, Hospital de Santa Marta, Lisboa

Rev Port Cardiol 2005;24(7-8):957-968

## RESUMO

A consulta de hipocoagulação de um hospital central contempla uma população bastante diversificada, pelo que uma melhor compreensão das características da mesma, poderá levar à melhoria da prestação de cuidados de saúde e à diminuição do número de complicações tromboembólicas (resultantes da patologia base) e hemorrágicas [resultantes da própria terapêutica anticoagulante (ACO)].

*Objectivos:* Avaliar as características da população que frequenta a consulta de hipocoagulação e analisar quais podem predizer um maior risco de complicações.

*Métodos:* Utilizaram-se os dados colhidos por um médico através de um questionário colocado a doentes durante a consulta de hipocoagulação. Foram efectuados 101 questionários e avaliaram-se as características demográficas (sexo, idade, escolaridade, grau de analfabetismo), os factores de risco clássicos para doença coronária, o diagnóstico que levou ao início da ACO, a duração da ACO, a periodicidade da determinação e valores mínimos, máximos e à data do questionário de INR e as complicações desta terapêutica. Consideraram-se como complicações o aparecimento de fenómenos hemorrágicos e/ou tromboembólicos, no decurso da terapêutica hipocoagulante.

*Resultados:* Foram estudados 101 doentes, 74 do sexo feminino (73,3 %), com idade média de 64,10 anos (21-85). A população analisada tinha  $4,5 \pm 3,5$  anos de escolaridade, com

## ABSTRACT

### Thromboembolic and/or Bleeding Complications in Patients Under Oral Anticoagulation Followed at a Tertiary Hospital

A better understanding of the characteristics of patients that come to the anticoagulation (AC) clinic of a tertiary hospital could lead to better healthcare provision and reduce the number of thromboembolic and bleeding complications.

*Objectives:* To evaluate the characteristics of patients followed at our AC clinic and to determine which factors could predict an increased risk of complications.

*Methods:* Data obtained by doctors through a questionnaire from patients attending the AC clinic of our hospital were analyzed. Demographic characteristics (gender, age, literacy, educational level), classical coronary artery disease (CAD) risk factors, the diagnosis that led to oral anticoagulation therapy (OAT) and its duration, the number of INR determinations, the minimum, maximum and current INR value and complications of OAT were studied. Complications were defined as bleeding and/or thromboembolic events occurring during the course of OAT.

*Results:* Of the 101 patients enrolled, 74 were female (73.3%), with a mean age of 64.10 years (21-85). This population had had 4.53.5 years of schooling and there was a 15 % incidence of illiteracy. The main reason for

15 % de analfabetismo. A maioria dos doentes iniciou ACO após colocação de prótese valvular mecânica (56,4 %). Em cada doente existia em média 1 factor de risco para doença coronária. O número de meses de ACO era de 99,489 (1-360). Sessenta e seis doentes (65,3 %) conheciam o motivo pelo qual iniciaram esta terapêutica. Cada doente tinha efectuado 1,20,6 determinações de INR por mês e tinha, em média, um tempo máximo sem verificação do mesmo de 6,210,4 semanas.

Quarenta e cinco doentes sofreram alguma complicação tromboembólica e/ou hemorrágica no decurso da terapêutica ACO. Ocorreram 50 complicações hemorrágicas, em 41 doentes, das quais 7 motivaram internamento. Detectaram-se 7 episódios de tromboembolismo central ou periférico, em 7 doentes. Posteriormente, dividiu-se a população em dois grupos: grupo I - com complicações (GI) e grupo II - sem complicações (GII). GI - 45 doentes, idade média 63,59,1 anos (39-80) e GII - 56 doentes, idade média 64,711,3 anos (21-85). Nos doentes que iniciaram ACO por prótese mitral detectou-se um maior número de complicações (60,6 % no GI e 39,4 % no GII,  $p=0,024$ ). Também nos doentes com INR máximo recomendado  $>3$  (55,2 % no GI e 44,8 % no GII,  $p=0,013$ ) e nos que tinham sido sujeitos a terapêutica estomatológica (68,3 % no GI e 31,7 % no GII,  $p<0,001$ ) se verificou um maior número de complicações.

A duração da ACO foi o factor mais significativo para o aparecimento de complicações (GI - 138,196,5 meses, GII - 67,868,2 meses,  $p<0,00005$ ). Na análise multivariada apenas a duração da ACO se manteve como factor preditivo independente.

**Conclusões:** Na população existe uma percentagem importante de doentes com baixa escolaridade, que se poderá repercutir sobre a compreensão desta terapêutica específica, não tendo contudo, neste estudo, revelado influência significativa na taxa de complicações. O aparecimento de complicações durante a terapêutica anticoagulante é dependente da duração desta, do valor do INR máximo recomendado e da realização ou não de procedimentos estomatológicos, sendo o primeiro factor o mais significativo.

#### Palavras-Chave

Anticoagulação oral; Complicações hemorrágicas;

OAT was mechanical valve prosthesis implantation (56.4 %). Each patient had an average of one CAD risk factor. The mean number of months of OAT was 99.489 (1-360). Sixty-six patients (65.3 %) knew the reason for the therapy. Each patient had 1.20.6 INR determinations per month. Forty-five patients had bleeding and/or thromboembolic complications during OAT. There were 50 bleeding complications in 41 patients, seven leading to hospital admission. There were 7 thromboembolic events (central or peripheral), in 7 patients.

The patients were divided into two groups: group I - with complications (GI) and group II - without complications (GII). There were 45 patients in GI, mean age 63.59.1 years (39-80), and 56 patients in GII, mean age 64.711.3 years (21-85). A greater number of complications were found in patients with mitral valve mechanical prostheses (GI - 60.6 %; GII - 39.4 %;  $p=0.024$ ). More complications were also found in patients with recommended maximum INR  $>3$  (GI - 55.2 %; GII - 44.8 %;  $p=0.013$ ) and in those who had undergone dental procedures (GI - 68.3 %; GII - 31.7 %;  $p<0.001$ ). The duration of OAT had the greatest predictive value for the development of complications (GI - 138.196.5 months; GII - 67.868.2 months;  $p<0.00005$ ). Multivariate analysis identified OAT duration as the only independent predictive factor.

**Conclusions:** The high percentage of illiteracy found in this observational study could have hindered understanding of this sometimes complex therapy. However, in our study this was not a significant predictor of complications. The predictive factors for bleeding and/or thromboembolic complications during OAT were the duration of therapy, the recommended maximum INR value and dental procedures. After multivariate analysis only the first variable was shown to be significant in this context.

#### Key words

Oral anticoagulation; Hemorrhagic complications;

## INTRODUÇÃO

A anticoagulação oral (ACO) está recomendada na prevenção de eventos tromboembólicos em diversas situações, tendo o número dessas indicações aumentado ao longo dos últimos anos<sup>(1)</sup>. O objectivo desta terapêutica é manter níveis de anticoagulação capazes de prevenir eventos tromboembólicos sem aumentar significativamente as complicações hemorrágicas<sup>(2)</sup>. É necessário um controlo regular para manter os valores do «*international normalized ratio*» (INR) dentro dos limites terapêuticos, pois diversos factores influenciam este tipo de terapêutica, nomeadamente doenças ou medicações intercorrentes, factores dietéticos, a *compliance* do próprio doente e factores inerentes às características específicas de cada doente<sup>(3)</sup>. É no entanto uma terapêutica de risco, com taxas de complicações hemorrágicas a rondarem os 7 a 17 eventos por 100 anos/doente<sup>(4,5)</sup>.

O objectivo do presente trabalho foi avaliar as características da população que frequenta a consulta de ACO de um hospital central e as complicações surgidas, tentando identificar factores que pudessem predizer um maior risco de complicações tromboembólicas.

## POPULAÇÃO E MÉTODOS

Na consulta de hipocoagulação do Hospital de Santa Marta são seguidos em média cerca de 1500 doentes por ano. Num período de 3 meses (entre Novembro e Janeiro de 2002) efectuaram-se, de forma aleatória (não randomizada), 101 questionários a doentes dessa consulta. Os questionários foram efectuados por um médico, tendo-se obtido autorização prévia dos doentes. Nenhum dos interpelados recusou responder ao questionário.

O questionário era composto por um cabeçalho com dados demográficos (sexo, idade, peso, altura, profissão, escolaridade e grau de analfabetismo) e por um conjunto de perguntas que avaliavam os factores de risco para doença coronária (tabagismo, hipertensão arterial, diabetes *mellitus* e dislipidémia), dados obtidos por ecocardiografia, o ritmo cardíaco, o diagnóstico que levou ao início da ACO, quem a iniciou, que anticoagulantes utilizou, a duração da ACO, a periodicidade da determinação, valores mínimos, máximos e à data do questionário de INR e eventuais cirurgias, gravidezes ou terapêutica estomatológica realizadas durante a ACO. Era também composto por perguntas so-

## INTRODUCTION

Oral anticoagulation therapy (OAT) is recommended for prevention of thromboembolic events in various situations, with the number of indications increasing in recent years<sup>(1)</sup>. The aim of this therapy is to maintain anticoagulation at levels capable of preventing thromboembolic events without significantly increasing hemorrhagic complications<sup>(2)</sup>. Regular monitoring is required to maintain the international normalized ratio (INR) within therapeutic limits, since various factors have an effect on this type of therapy, particularly associated disease and medication, diet, the patient's compliance and the individual characteristics of each patient<sup>(3)</sup>. Oral anticoagulation involves risk, with hemorrhagic complications ranging between 7 and 17 events per 100 patient-years<sup>(4,5)</sup>.

The objective of this study was to evaluate the characteristics of the patients followed in the anticoagulation (AC) clinic of a tertiary hospital and to determine which factors could predict an increased risk of thromboembolic complications.

## METHODS

The anticoagulation clinic of Santa Marta Hospital treats around 1500 patients a year. Over a 3-month period (November 2001 to January 2002), 101 questionnaires were completed by doctors, after obtaining prior authorization from the patients. The patients were enrolled in a random fashion (but not formally randomized) and none of those requested to participate refused to comply.

The questionnaire was composed of one section related to demographic characteristics (gender, age, weight, height, profession, educational level and literacy) and a series of questions designed to assess coronary artery disease risk factors (smoking, hypertension, diabetes and dyslipidemia), echocardiographic findings, heart rate, the diagnosis that led to OAT and who prescribed it, types of anticoagulant used, duration of therapy, number of INR determinations, minimum, maximum and current INR value, pregnancies, and surgical or dental procedures performed during OAT. Questions on hemorrhagic and/or thromboembolic complications during OAT were also included.

INR values and dates of determination were obtained from the record book that each patient is issued and so the number of determinations

bre complicações hemorrágicas e/ou tromboembólicas ocorridas durante a ACO.

Os valores de INR e as datas dos mesmos foram recolhidos do livro de registo que todos os nossos doentes possuem e por isso, o número de determinações de cada doente dependia essencialmente do número de controlos registados no livro.

**Definições de eventos clínicos:** Foram consideradas complicações hemorrágicas *major* as que motivaram internamento e *minor* as restantes. Para as complicações tromboembólicas entraram todos os episódios de AVC, AIT, tromboembolismo periférico ou presença de trombos em próteses valvulares ou no interior das cavidades cardíacas, documentados ou referidos pelo doente.

**Controlo da anticoagulação:** A anticoagulação no nosso laboratório é monitorizada através do tempo de protrombina, expresso sob o valor de INR, e a dose ajustada individualmente pelo médico, com conhecimento da história pessoal do doente.

**Definições de grupos:** De acordo com as definições atrás apresentadas e com o intuito de tentar encontrar factores predizentes de complicações no decurso de terapêutica ACO, a população foi dividida em 2 grupos: grupo I – doentes com complicações hemorrágicas e/ou tromboembólicas (GI) e grupo II – doentes sem complicações (GII).

**Análise estatística:** As variáveis categóricas foram expressas em frequência e respectiva percentagem e comparadas com o teste  $\chi^2$ . As variáveis contínuas foram expressas como média  $\pm$  desvio-padrão e comparadas com o teste *t* de Student. Considerámos estatisticamente significativos os resultados com valor  $<0,05$ . O programa estatístico utilizado foi o SPSS versão 12.0 para o Windows.

## RESULTADOS

Foram estudados 101 doentes, 74 do sexo feminino (73,3%), com idade média de 64,10 anos (21-85). A população analisada tinha  $4,5 \pm 3,5$  anos de escolaridade, com 15% de analfabetismo e mais 11 doentes (10,8%) a declarar não escreverem e lerem com muita dificuldade (*Quadro I*).

A maioria dos doentes (57) iniciou ACO após colocação de prótese valvular mecânica, o

was based on the number of measurements recorded in each patient's book.

**Definition of clinical events:** Major hemorrhagic complications were defined as those leading to hospital admission, all others being considered minor. Thromboembolic complications included all episodes of stroke, transient ischemic attack (TIA), and peripheral thromboembolism or thrombi in valve prostheses or inside the cardiac chambers, documented or reported by the patient.

**Anticoagulation monitoring:** Anticoagulation is monitored in our laboratory through prothrombin time, expressed as the INR value, and the dose is adjusted by the physician, in the light of the personal history of each patient.

Definition of groups: In accordance with the definitions presented above and with the aim of determining factors that could predict complications during the course of OAT, the population was divided into two groups: group I – patients with hemorrhagic and/or thromboembolic complications (GI) and group II – patients without complications (GII).

**Statistical analysis:** Categorical variables were expressed in frequencies and percentages and compared using the chi-square test. Continuous variables were expressed as means  $\pm$  standard deviation and compared using the Student's *t* test. Results with a *p* value of  $<0.05$  were considered statistically significant. The statistical program used was SPSS for Windows version 12.0.

## RESULTS

Of the 101 patients enrolled, 74 were female (73.3%), with a mean age of 64.10 years (21-85). The population had had  $4.5 \pm 3.5$  years of schooling, 15% being illiterate and a further 11 patients (10.8%) reporting considerable difficulty in reading and writing (*Table I*).

A majority of patients (57), representing 56.4% of the total population, began OAT following mechanical valve prosthesis implantation, 33 in mitral position and 24 in aortic position, with a total of 8 patients having double mechanical prostheses. Thirty-nine patients (38.6%) had atrial fibrillation, but only in 27 (26.7%) was this the only reason for initiating OAT. Eight patients (7.9%) began OAT due to severe mitral stenosis, 2 for dilated cardiomyopathy, 2 for poor left ventricular function of

Quadro I

**Resultados mais significativos da população estudada**

	População estudada (n=101)
Idade	64±10
Sexo feminino	74 (73,3%)
Escolaridade (anos)	4,5±3,5
Analfabetismo	15%
Próteses valvulares mecânicas	57 (56,4%)
Fibrilhação auricular	39 (38,6%)
HTA	42 (41,6%)
Dislipidemia	33 (32,7%)
Tabagismo	13 (12,9%)
Diabetes Mellitus	8 (7,9%)
Duração da ACO (meses)	99,4±89
Fora do intervalo INR recomendado	52±28,7%
Complicações hemorrágicas minor	43
Complicações hemorrágicas major	7
Complicações tromboembólicas	7

que representa 56,4 % de toda a população, sendo 33 em posição mitral e 24 em posição aórtica, com um total de 8 doentes com dupla prótese mecânica. Em 39 doentes (38,6 %) verificava-se a presença de fibrilhação auricular, mas apenas em 27 doentes (26,7 %) foi a causa única de início da ACO. Oito doentes (7,9 %) iniciaram a ACO por estenose mitral grave, 2 por apresentarem miocardiopatia dilatada, 2 por terem má função ventricular esquerda de causa isquémica, 2 por embolias pulmonares de repetição, 2 por comunicações interauriculares e 1 por *flutter* auricular. Um total de 69 doentes (68,3 %) tinha valvulopatia (51 dos quais com próteses), sendo que 25 já tinham sido submetidos a valvuloplastia mitral (cirúrgica ou percutânea).

Em relação aos factores de risco 42 doentes (41,6%) afirmaram ter hipertensão arterial, 33 doentes (32,7 %) tinham dislipidemia, 13 doentes (12,9%) eram fumadores e apenas 8 doentes (7,9 %) afirmavam ser diabéticos. Existia, em média, 1 factor de risco para doença coronária em cada doente.

O número médio de meses de ACO por doente foi de 99,489 (1-360), representando 834 anos/tratamento de *follow-up*.

Apenas 66 doentes (65,3 %) conheciam o motivo pelo qual iniciaram esta terapêutica, sendo que a maioria fez acenocumarol (74,3 %) e os restantes varfarine. Em 12 doentes (11,8 %) foi associada antiagregação plaquetária com ácido acetilsalicílico. Na nossa consulta os doentes iniciam ACO na maioria das vezes por

Table I

**Main results in the population studied**

	Population studied (n=101)
Age	64±10
Female gender	74 (73.3%)
Schooling (years)	4.5±3.5
Illiteracy	15%
Mechanical valve prosthesis	57 (56.4%)
Atrial fibrillation	39 (38.6%)
HT	42 (41.6%)
Dyslipidemia	33 (32.7%)
Smoking	13 (12.9%)
Diabetes	8 (7.9%)
OAT duration (months)	99.4±89
Time outside recommended INR interval	52±28.7%
Minor hemorrhagic complications	43
Major hemorrhagic complications	7
Thromboembolic complications	7

ischemic origin, 2 for recurrent pulmonary embolism, 2 for atrial septal defect and one for atrial flutter. A total of 69 patients (68.3 %) had valve disease (of whom 51 had prostheses), with 25 having undergone surgical or percutaneous mitral valvuloplasty.

With regard to risk factors, 42 patients (41.6 %) reported having hypertension, 33 (32.7 %) had dyslipidemia, 13 (12.9 %) were smokers and only 8 (7.9 %) said they had diabetes. Each patient had an average of one coronary artery disease risk factor.

The mean duration of OAT was 99.489 months (1-360), representing 834 follow-up years.

Only 66 patients (65.3%) knew the reason for beginning the therapy, with the majority (74.3 %) taking acenocoumarol and the remainder warfarin. Antiplatelet therapy with aspirin was associated in 12 patients (11.8%). In our clinic, most patients began OAT following indication by their consulting cardiologist (72 patients; 71.3 %), followed by those indicated by the cardiothoracic surgeon (24 patients; 23.7 %) The recommended INR intervals varied between 1.5-2.5 and 3-4.5, with 43 patients (42.6 %) having a recommended maximum INR of 3 (*Fig. 1*).

The maximum INR observed at the time of the questionnaire was 6.91, with a mean of  $2.6 \pm 3.31$ . Each patient had a mean of  $1.2 \pm 0.6$  INR determinations per month and the maximum time between measurements was  $6.2 \pm 10.4$  weeks (maximum 104). On average, each pa-



indicação do seu cardiologista assistente (72 doentes; 71,3%), seguindo-se os que iniciam por indicação do cirurgião cardíaco-torácico (24 doentes; 23,7%). Os intervalos de INR recomendados variavam entre 1,5-2,5 e 3-4,5, com 43 doentes (42,6%) a terem INR máximo recomendado 3 (Fig. 1).

O valor máximo de INR verificado à data do questionário foi de 6,91, com uma média de  $2,6 \pm 3,1$ . Cada doente tinha efectuado em média  $1,2 \pm 0,6$  determinações de INR por mês e tinha um tempo máximo sem verificação do mesmo de  $6,2 \pm 10,4$  semanas (máximo de 104). Em média, cada doente teve  $4,3 \pm 3,8$  medições de INR registadas fora do valor recomendado, sendo que isso representou uma percentagem média de  $52 \pm 28,7\%$  do tempo fora do intervalo de INR recomendado em cada doente.

Ocorreram um total de 43 complicações hemorrágicas *minor* (5,2 por 100 anos/doente), e 7 complicações hemorrágicas *major* (0,8 por 100 anos/doente), necessitando 1 delas de hemotransfusão (Quadro II).

Detectaram-se 7 episódios de tromboembolismo central ou periférico (0,8 por 100 anos/doente), apenas 1 dos casos com sequelas permanentes (AVC-4; AIT-2; Tromboembolismo dos membros inferiores - 1). Ocorreram ainda 2 casos de trombose de prótese (3,9% das próteses), um dos quais com necessidade de substituição da mesma.

tient had  $4.3 \pm 3.8$  INR values outside of the recommended interval, representing a mean percentage of  $52 \pm 28.7\%$  of times outside the recommended INR interval in each patient.

There were a total of 43 minor hemorrhagic complications (5.2 per 100 patient-years), and 7 major hemorrhagic complications (0.8 per 100 patient-years), one of which required blood transfusion (Table II).

There were 7 episodes of central or peripheral thromboembolism (0.8 per 100 patient-years), with permanent sequelae in only one case (stroke - 4; TIA - 2; lower limb thromboembolism - 1). There were two cases of prosthetic thrombosis (3.9% of prostheses), one of which required replacement.

Dividing the population into the two groups as described above gave the following results (summarized in Table III): GI - 45 patients, mean age  $63.591$  years (39-80), 37 female (82.2%); and GII - 56 patients, mean age  $64.7 \pm 11.3$  years (21-85), 37 female (66.1%,  $p < 0.068$  in relation to GI).

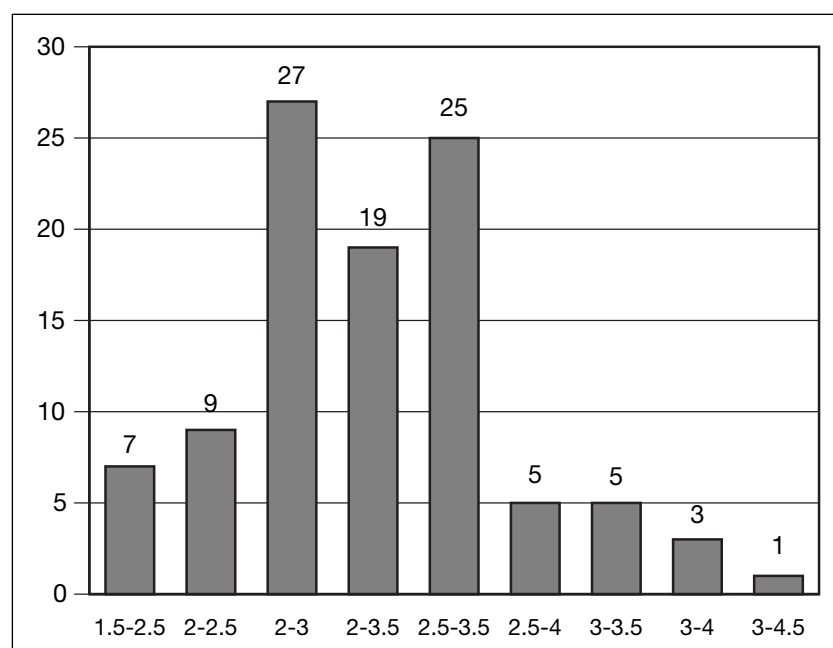
There were no statistically significant differences between the two groups in terms of demographic characteristics or coronary risk factors.

A greater number of complications were found in patients who began OAT following mitral valve prosthesis implantation (60.6% in GI and 39.4% in GII,  $p = 0.024$ ).

No statistically significant differences were found between the two groups in heart rate, type

Fig. 1 Gráfico mostrando o número de doentes em cada intervalo de INR recomendado.

Fig. 1 Number of patients in each recommended INR interval.



Quadro II

**Classificação dos episódios hemorrágicos**

Tipo de hemorragia	Total	Com internamento
Epistaxis	16	2
Gengivorragias	15	1
Hematomas sub-cutâneos	7	2
Hemorragias digestivas	5	0
Hematúria	4	1
Hemorragia conjuntival	3	1

Após a divisão da população nos dois grupos acima descritos, observaram-se os seguintes resultados (resumidos no *Quadro III*):

GI – 45 doentes, idade média  $63,5 \pm 9,1$  anos (39-80); 37 do sexo feminino (82,2 %) e GII - 56 doentes, idade média  $64,7 \pm 11,3$  anos (21-85); 37 do sexo feminino (66,1 %,  $p < 0,068$  em relação ao GI).

No que respeita aos dados demográficos e aos factores de risco coronário, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os 2 grupos.

Os doentes que iniciaram ACO por prótese mitral tiveram maior número de complicações (60,6 % no GI e 39,4 % no GII,  $p = 0,024$ ).

Também não se encontraram diferenças estatisticamente significativa entre os 2 grupos no que respeita ao ritmo cardíaco, tipo de ACO prescrito, conhecimento ou não do porquê da terapêutica, periodicidade da determinação dos valores de INR, valores mínimos e máximos de INR e número de vezes fora do INR recomendado.

Detectou-se no entanto um maior número de complicações nos doentes com INR máximo recomendado  $> 3$  (55,2 % no GI e 44,8 % no GII,  $p = 0,013$ ) e também nos doentes que tinham sido sujeitos a terapêutica estomatológica (68,3 % no GI e 31,7 % no GII,  $p < 0,001$ ).

A duração da ACO foi um factor significativo para o aparecimento de complicações (GI –  $138,1 \pm 96,5$  meses, GII –  $67,8 \pm 68,2$  meses,  $p < 0,00005$ ).

Quando se realizou a análise multivariada apenas a duração da ACO se manteve como factor preditivo independente ( $p < 0,005$ ).

## DISCUSSÃO

As complicações hemorrágicas são as mais temidas durante a terapêutica com ACO. Dados de revisão dos diversos estudos randomizados existentes apontam para taxas médias de he-

Table II

**Classification of hemorrhagic episodes**

Type of hemorrhage	Total	Hospitalization
Nosebleed	16	2
Gum bleeding	15	1
Subcutaneous hematomas	7	2
Gastrointestinal hemorrhage	5	0
Hematuria	4	1
Conjunctival hemorrhage	3	1

of OAT prescribed, patients' knowledge about the therapy, intervals between INR determination, minimum and maximum INR values, or number of measurements outside the recommended INR.

However, a greater number of complications were detected in patients with a recommended maximum INR of  $> 3$  (55.2 % in GI and 44.8 % in GII,  $p = 0.013$ ), as well as in those who had undergone dental procedures (68.3 % in GI and 31.7 % in GII,  $p < 0.001$ ).

The duration of OAT was a significant factor in the development of complications (GI –  $138.1 \pm 96.5$  months; GII –  $67.8 \pm 68.2$  months;  $p < 0.00005$ ).

Multivariate analysis identified OAT duration as the only independent predictive factor ( $p < 0.005$ ).

## DISCUSSION

Hemorrhage is the most serious complication of OAT. Reviews of the various randomized studies available indicate mean rates of fatal and major hemorrhage of 0.1-0.7 and 0.9-2.4 per 100 patient-years respectively<sup>(6)</sup>. However, these figures are from studies in specialized clinics and are not reproduced in practice, as demonstrated by observational studies showing higher rates (0.8, 4.9 and 15 per 100 patient-years for fatal, major and minor hemorrhage respectively)<sup>(7, 8)</sup>.

In our study population, the rate of minor hemorrhagic complications was 5.2 per 100 patient-years, with major hemorrhage presenting a rate of 0.8 per 100 patient-years, which are lower figures than those reported in observational studies but close to those reported by Palareti et al. in a study in anticoagulation clinics in Italy<sup>(9)</sup> and those found in specialized clinics<sup>(6)</sup>. This may be explained by the fact that in our study the information relating to hemorrhagic complications was supplied by the patients

### Quadro III

#### Resultados mais significativos do estudo comparativo

	Grupo I (n=45)	Grupo II (n=56)	p
Idade	63,5±9,1	64,7±11,3	NS
Idade >75 anos	34,4%	65,6%	NS
Sexo feminino	37 (82,2%)	37 (66,1%)	0,068
Peso	63,5±11	68,3±13	0,064
Escolaridade (anos)	4,4±3,2	4,6±3,7	NS
Prótese Mitral	60,6%	39,4%	0,02
Tempo sem INR (semanas)	5,5±4,1	6,8±13,5	NS
Terap estomatológica	68,3%	31,7%	<0,001
Duração da ACO (meses)	138,1±96,5	67,8±68,2	<0,001
INR máx recomendado >3	55,2%	44,8%	0,013

hemorragias fatais e *major* de 0,1-0,7 e 0,9-2,4 por 100 anos/doente, respectivamente<sup>(6)</sup>. No entanto, este número corresponde a trabalhos realizados em clínicas especializadas e não são reproduzidos na prática, como demonstram vários estudos observacionais, com taxas de hemorragias mais elevadas. (0,8, 4,9 e 15 por 100 anos/doente, para hemorragias fatais, *major* e *minor* respectivamente)<sup>(7,8)</sup>.

Na população do nosso estudo, a taxa de hemorragias *minor* foi de 5,2 por 100 anos/doente, com as hemorragias *major* a apresentarem uma taxa de 0,8 por 100 anos/doente, valores que estão abaixo dos encontrados nos estudos observacionais, mas próximos dos valores referidos por Palareti et al num estudo realizado em clínicas de anticoagulação em Itália<sup>(8)</sup> e dos encontrados em clínicas especializadas<sup>(6)</sup>. Este facto talvez seja explicado por as informações referentes às complicações hemorrágicas no nosso estudo serem fornecidas pelos doentes e por isso susceptíveis de pecarem por defeito.

No entanto, apesar da taxa de complicações hemorrágicas do nosso estudo ser mais baixa, isso não implicou um aumento nas taxas de eventos tromboembólicos que foram mesmo mais baixas que as encontradas em outros estudos<sup>(8-10)</sup>. Este facto deve depender do aspecto observacional do estudo, aleatório e não correspondendo a um registo prospectivo de todos os doentes e a uma avaliação periódica de todas as complicações.

Os locais mais comuns de hemorragia foram o aparelho gastrointestinal, os tecidos subcutâneos e o aparelho genito-urinário, o que se encontra de acordo com o referido na literatura<sup>(11)</sup>.

Os episódios de tromboembolismo referidos, encontraram-se exclusivamente em doentes em

### Table III

#### Main results from comparative study

	Group I (n=45)	Group II (n=56)	p
Age	63.5±9.1	64.7±11.3	NS
Age >75 years	34.4%	65.6%	NS
Female gender	37 (82.2%)	37 (66.1%)	0.068
Weight	63.5±11	68.3±13	0.064
Schooling (years)	4.4±3.2	4.6±3.7	NS
Mitral valve prosthesis	60.6%	39.4%	0.02
Time between INR determinations (weeks)	5.5±4.1	6.8±13.5	NS
Dental procedures	68.3%	31.7%	<0.001
OAT duration (months)	138.1±96.5	67.8±68.2	<0.001
Recommended maximum INR >3	55.2%	44.8%	0.013

themselves, who may have omitted relevant data.

However, although the rate of hemorrhagic complications in our study was lower, this did not lead to an increase in rates of thromboembolic events, which were in fact lower than those found in other studies<sup>(8-10)</sup>. This probably results from the observational nature of the study, which was random and did not include a prospective study of all patients or regular assessment of all complications.

The most common sites of hemorrhage were the gastrointestinal tract, the genitourinary apparatus and in subcutaneous tissue, which is in agreement with the literature<sup>(11)</sup>.

The reported episodes of thromboembolism occurred only in patients with atrial fibrillation, and in at least four of these, it was found that INR at the time of the event was below the recommended value.

With regard to the characteristics of the study population, which could be considered representative of the patients who attend our anticoagulation clinic as they were selected at random, their low level of education and 15% illiteracy should be noted, as well as the fact that only 65.3% said they knew the reason for the therapy. These findings have various implications for this type of therapy, which requires a high level of cooperation and understanding on the part of the patient. As demonstrated in several studies that used questionnaires to determine the level of understanding of patients undergoing OAT, the greater the patient's knowledge, the better the control of INR<sup>(2,12)</sup>. In a study by Barcellona et al., in which a questionnaire about their management of OAT and



fibrilhação auricular e, pelo menos em 4 deles, foi possível saber que o INR na altura do evento se encontrava abaixo dos valores recomendados.

No que respeita às características da população estudada, que poderá ser representativa dos doentes que frequentam a nossa consulta de ACO uma vez que a sua escolha foi aleatória, é de salientar a baixa escolaridade e os 15 % de analfabetismo. A juntar a este facto, de realçar também os apenas 65,3 % que declararam conhecer o motivo pelo qual faziam a ACO. Estes valores trazem várias implicações para esta terapêutica que necessita de uma grande colaboração e compreensão por parte do doente, tal como tem sido demonstrado em vários trabalhos, que usam questionários para averiguar do conhecimento por parte dos doentes da terapêutica com ACO e concluem que o controlo dos valores de INR é tanto melhor, quanto mais conhecimentos o doente tiver<sup>(2, 12)</sup>. Aliás, num trabalho realizado por Barcellona et al, em que era aplicado a um grupo de doentes um questionário sobre a maneira como encaravam a sua ACO e sobre os seus hábitos alimentares, o simples facto do questionário ser preenchido levava os doentes, nos meses seguintes, a terem um maior número de medições de INR dentro dos valores recomendados<sup>(13)</sup>. Este desconhecimento do motivo da terapêutica, aliado à baixa escolaridade desta população, torna difícil a possibilidade de tentar introduzir o auto-controlo pelos doentes da sua ACO, que poderia trazer benefícios tanto para o próprio doente, como para as instituições, tal como ficou estabelecido em estudos recentes por Fitzmaurice et al, e Siebenhofer et al<sup>(14, 15)</sup>.

Por outro lado, e utilizando os mesmos dados, pode-se também pensar que o estabelecimento de clínicas de controlo de ACO especializadas como existem, por exemplo, na Holanda ou nos países nórdicos, poderia trazer claros benefícios a esta população na qual a falta de informação acerca desta terapêutica tão específica é tão notória. Ansell et al, e Gadisseur et al em dois trabalhos recentes demonstraram um benefício tanto em termos de diminuição das complicações hemorrágicas e tromboembólicas, como em termos monetários, da utilização de clínicas especializadas em controlo da ACO, com programas específicos de ensino<sup>(16, 17)</sup>.

Outro dado curioso, mas talvez esperado, é a larga discrepância encontrada entre valores diferentes de INR recomendados para doentes com a mesma patologia de base. Talvez o facto de serem médicos de várias especialidades a

their dietary habits was applied to a group of patients, the mere fact of having completed the questionnaire resulted in the patients having a greater number of INR determinations within recommended limits in the following months<sup>(13)</sup>. Ignorance of the reason for the therapy, together with the low educational level of our population, makes it difficult to introduce patient self-management of OAT, which could bring benefits for both the patients and institutions, as established in recent studies by Fitzmaurice et al. and Siebenhofer et al.<sup>(14, 15)</sup>.

On the other hand, based on the same data, it could be suggested that the creation of specialized anticoagulation clinics, such as are found in the Netherlands and Scandinavian countries, would bring clear benefits to these patients, given that lack of understanding of this

sometimes complex treatment is so widespread. In two recent studies, Ansell et al. and Gadisseur et al. demonstrated the benefits of specialized AC clinics, with specially designed patient education programs, not only in reducing hemorrhagic and thromboembolic complications but also in economic terms<sup>(16, 17)</sup>.

An interesting finding, although perhaps to be expected, is the considerable discrepancy between recommended INR values for patients with the same underlying pathology. This may be explained by the fact that anticoagulation therapy is initiated by physicians from various specialties, and hence with different perspectives.

Around 12 % of the patients were also under antiplatelet therapy with aspirin, but the available data did not allow us to determine the reason these patients were receiving combined treatment. We would point out that the indication for OAT combined with antiplatelets is in accordance with recommended practice, particularly in patients with valve disease or valve prostheses who have suffered a thromboembolic event during OAT or those with other risk factors for thromboembolism.

The mean maximum interval between INR determinations was 6 weeks, but this had no influence on the occurrence of hemorrhagic complications, as corroborated by the findings of Pengo et al., in a study that compared two populations with 4- and 6-week intervals between INR determinations, with no increase in hemorrhagic events<sup>(18)</sup>.

The amount of time (52 %) outside the re-

darem início à ACO, necessariamente com percepções diferentes, seja uma das justificativas desta disparidade.

Cerca de 12 % dos doentes encontrava-se também sob antiagregação com ácido acetilsalicílico, não nos sendo possível determinar com os dados disponíveis a razão pela qual todos estes doentes efectuavam esta terapêutica conjunta. Os autores querem aqui mencionar que a indicação de fazer ACO juntamente com antiagregação plaquetária está de acordo com a prática recomendada, nomeadamente em doentes com valvulopatia ou próteses valvulares que sofreram um episódio tromboembólico durante a terapêutica com ACO ou em doentes com outros factores de risco para tromboembolismo.

O tempo máximo sem controlo de INR foi em média de 6 semanas, sem que isso afectasse a propensão para a ocorrência de complicações hemorrágicas, o que corrobora dados já referidos por Pengo et al, num trabalho em que comparou 2 populações com 4 e 6 semanas de intervalo entre determinações de INR, sem que isso aumentasse os eventos hemorrágicos<sup>(18)</sup>.

Os 52 % de tempo fora do intervalo de INR recomendado representam uma percentagem mais elevada do que em outros estudos, como Palareti et al (com 33,7 %) ou Holm et al (com 40,3 %), mostrando que estamos perante uma população que necessita de uma mais cuidada vigilância dos seus valores de INR<sup>(9, 13, 19)</sup>.

Em relação ao estudo comparativo entre a população que sofreu complicações hemorrágicas e/ou tromboembólicas e os doentes sem complicações relacionadas com a ACO, a diferença estatisticamente significativa encontrada em relação à duração da ACO e em relação ao grupo de doentes com INR máximo recomendado >3, estão de acordo com o encontrado por Poli et al e Stollberger et al, em estudos recentes<sup>(20, 21)</sup>. O facto dos doentes com prótese mitral terem um maior número de complicações também se explica de forma semelhante, pois são também estes os doentes que têm INR recomendados mais elevados.

No que respeita à maior incidência de complicações encontrada nos doentes que foram submetidos a terapêutica estomatológica, fica uma chamada de atenção para o cuidado a ter com a informação dada aos doentes a esse respeito de maneira a minimizar o número de episódios hemorrágicos, que são na sua maioria gengivorragias.

No nosso estudo não foi encontrada qualquer diferença no risco de hemorragias durante

commended INR interval is higher than in other studies, such as that of Palareti et al. (with 33.7 %) and Holm et al. (with 40.3 %), which shows that this population requires closer surveillance of INR values<sup>(9, 13, 19)</sup>.

With regard to the comparison between the patients who suffered hemorrhagic and/or thromboembolic complications and those who had none, the statistically significant differences found in OAT duration and in patients with recommended maximum INR >3 are in agreement with the findings of Poli et al. and Stollberger et al.<sup>(20, 21)</sup>. The fact that patients with mitral valve prostheses had a greater number of complications can be explained in a similar way, since such patients also have higher recommended INR values.

The higher incidence of complications observed in patients who had undergone dental procedures highlights the need to give patients adequate information in this respect in order to minimize the number of hemorrhagic episodes, which are mostly gingival in nature.

Our study found no difference in risk of hemorrhage during OAT in older patients, unlike Palareti et al., who reported an incidence of hemorrhagic episodes of 10.5 per 100 patient-years in those aged >70 years and of 6 per 100 patient-years in those aged <70 years ( $p < 0.001$ )<sup>(9)</sup>. However, both Hirschl et al. and Freixa et al. concluded in recent studies that there was no increased risk of hemorrhage during OAT in elderly patients<sup>(22, 23)</sup>.

## STUDY LIMITATIONS

The main limitation of our study is that the questionnaire was applied retrospectively and without randomization, and of course did not include fatal complications arising from OAT.

Another limitation is the fact that the questionnaire was completed in part by information supplied by the patients themselves, which could not be confirmed, as for example the number of hemorrhagic events and the INR at the time of their occurrence.

The number of patients may not have been large enough to be representative of the population being treated.

The wide variety of patients, in terms of both the diagnosis that led to OAT and its duration, may have biased some of the results, although we do not feel this affected the main conclusions.

The small number of complications did not

ACO nos doentes idosos, ao contrário do referido por Palareti et al, que referiu no seu trabalho uma incidência de episódios hemorrágicos de 10,5 por 100 anos/doente nos doentes com idade > 70 anos e de 6 por 100 anos/doente nos com idade < 70 anos ( $p < 0,001$ )<sup>(9)</sup>. No entanto, tanto Hirschl et al como Freixa et al, em trabalhos recentes, concluíram não existir um maior risco de episódios hemorrágicos em idosos, durante a ACO<sup>(22, 23)</sup>.

### LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A principal limitação do nosso trabalho reside no facto de ser um questionário realizado de forma retrospectiva e não randomizada, necessariamente, não englobando as complicações fatais inerentes da ACO.

Uma outra limitação relaciona-se com o facto de ser um questionário que, em parte, deriva de informações fornecidas pelos próprios doentes, sem possibilidade de confirmação pela nossa parte, por exemplo, do número de episódios hemorrágicos e do INR da altura dos mesmos.

O número de doentes pode não ter sido o suficiente para ser representativo da população em seguimento.

A grande mistura de doentes, tanto em diagnósticos que levaram à ACO, como em tempo de duração da ACO, poderá ter provocado um bias em alguns dos resultados, embora não nos pareça que tenha afectado as principais conclusões.

O facto do número de complicações encontradas ter sido pequeno, não nos permitiu separar os doentes com complicações hemorrágicas dos com complicações tromboembólicas.

### IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Apesar das taxas de complicações hemorrágicas e tromboembólicas no nosso estudo serem ligeiramente mais baixas que em estudos anteriores, não devemos descurar os dados que referem a pouca informação dos doentes acerca desta terapêutica específica, devendo-se tentar incentivar a educação da nossa população de doentes sob ACO para poder aumentar a percentagem de tempo em que se mantêm dentro do INR recomendado.

Como se demonstra no estudo comparativo, a taxa de complicações hemorrágicas é significativamente mais elevada quando o INR recomendado é mais elevado (como no caso das pró-

allow us to differentiate between patients with hemorrhagic complications and those with thromboembolic complications.

### CLINICAL IMPLICATIONS

Although the rates of hemorrhagic and thromboembolic complications in our study were slightly lower than in previous studies, we should not disregard the evidence of the lack of patient knowledge regarding this type of therapy, but should make greater efforts to educate patients under OAT in order to improve the percentage of time in which they remain within the recommended INR range.

As shown by the comparative analysis, the rate of hemorrhagic complications is significantly higher when the recommended INR is higher (as in the case of mitral valve prostheses), and so an attempt should be made to achieve greater uniformity in recommended INR intervals for each pathology and aim for lower values, as has been proposed in the literature<sup>(8)</sup>.

### CONCLUSION

The high percentage of illiteracy found in this observational study could have hindered understanding of this sometimes complex therapy. However, in our study this was not a significant predictor of complications.

The predictive factors for hemorrhagic and/or thromboembolic complications during OAT were the duration of therapy, the recommended maximum INR value and dental procedures. After multivariate analysis only the first variable was shown to be significant in this context.

teses mitrais), pelo que se deve tentar ter uma maior uniformidade nos intervalos de INR recomendados para cada patologia e apontar para valores mais baixos, tal como vem sendo referido na literatura<sup>(3)</sup>.

## CONCLUSÃO

Na população existe ainda uma percentagem importante de doentes com baixa escolaridade, que se poderá repercutir sobre a compreensão desta terapêutica específica, não tendo contudo, neste estudo, revelado influência significativa na taxa de complicações.

O aparecimento de complicações durante a terapêutica anticoagulante é dependente da duração desta, do valor do INR máximo recomendado e da realização ou não de procedimentos estomatológicos, sendo o primeiro o único factor que se correlaciona de modo independente e significativo.

Pedido de separatas para:  
Address for reprints:

NUNO PELICANO  
Rua Professor Mira Fernandes, Lote 1, 1.º-Dto.  
1900-386 LISBOA, PORTUGAL  
e-mail: nunopelicano@sapo.pt

## BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Schulman S. Unresolved issues in anticoagulant therapy. *J Thromb Haemost* 2003;1:1464-70
2. Yang E, Lai C, Lee K et al. Relationship between patients' warfarin knowledge and anticoagulation control. *Ann Pharmacother* 2003;37:34-9.
3. Ansell JE. Optimizing the efficacy and safety of oral anticoagulant therapy: high-quality dose management, anticoagulation clinics and patient self-management. *Seminars in Vascular Medicine*; volume 3, number 3 2003.
4. Kuijter M, Hutten BA, Prins MH et al. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1999;159:457-60.
5. Hummers-Pradier E, Hess S, Ibrahim M et al. Determination of bleeding risk using genetic markers in patients taking phenprocoumon. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:213-19.
6. Steffensen FH, Kristensen K, Ejlersen E et al. Major haemorrhagic complications during oral anticoagulant therapy in a Danish population-based cohort. *J Intern Med* 1997;242:497-503.
7. Levine MN, Hirsh J, Landefeld CS, Raskob G. Haemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 1992;102:352s-63s.
8. Torn M, Van der Meer FJM, Rosendaal FR. Lowering the intensity of oral anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 2004;164:668-673.
9. Palareti G, Leali N, Coccheri S et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996;348:423-8.
10. Gitter MJ, Jaeger TM, Peterson TM et al. Bleeding and thromboembolism during anticoagulant therapy: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1995;70:725-33.
11. Beyth RJ. Hemorrhagic complications of oral anticoagulant therapy. *Clin Geriatric Medicine* 2001;1:49-56.
12. Barcellona D, Contu P, Sorano G et al. The management of oral anticoagulant therapy: the patient's point of view. *Thromb Haemost* 2000;83:49-53.
13. Barcellona D, Contu P, Marongiu F. Patient education and oral anticoagulant therapy. *Haematologica* 2002; 87:1081-86.
14. Fitzmaurice DA, Murray ET, Gee KM, Allan TF, Hobbs FDR. A randomised controlled trial of patient self-management of oral anticoagulation treatment compared with primary care management. *J Clin Pathol* 2002;55:845-49.
15. Siebenhofer A, Berghold A, Sawicki PT. Systematic review of studies of self-management of oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 2004;91:225-32.
16. Ansell JE. Optimizing the efficacy and safety of oral anticoagulant therapy: High-quality dose management, anticoagulation clinics, and patient self-management. *Seminars in Vascular Medicine* 2003;Vol 3:261-69.
17. Gadisseur APA, Kaptein AA, Breukink-Engbers GM, van der Meer FJM, Rosendaal FR. Patient self-management of oral anticoagulant care vs management by specialized anticoagulation clinics: positive effects on quality of life. *J Thromb Haemost* 2004; 2:584-91.
18. Pengo V, Barbero F, Biasiolo A et al. A comparison between six- and four-week intervals in surveillance of oral anticoagulant treatment. *Am J Clin Pathol* 2003;120:944-47.
19. Holm T, Lassen JF, Husted SE, Heickendorff L. The quality of routine oral anticoagulant therapy in a large geographical area. *Dan Med Bull* 2002;49:252-5.
20. Poli D, Antonucci E, Lombardi A et al. Low incidence of hemorrhagic complications of oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation in the daily practice of an Anticoagulation Clinic. *Ital Heart J* 2003;4(1):44-7.
21. Stollberger C, Finsterer J, Langer T et al. Problems, interventions and complications in long-term oral anticoagulation therapy. *J Thrombosis and Thrombolysis* 2002;14:65-72.
22. Hirschl M, Pluschnig U, Kundi M, Katzenschlager R. Oral anticoagulation in older patients with vascular or cardiovascular diseases. Aged over 70 years: same risk? Same benefit? *Int Angiol* 2003;22(4):370-5.
23. Freixa R, Blanch P, Ibernón M et al. Identification of factors responsible for oral over-anticoagulation in outpatients with heart disease. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(1):65-72.